

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N° 291

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Jean GRATEAU

Né le 28 avril 1915, à Tournon-Saint-Martin (Indre)

Interne à l'Hospice Général Bretonneau à Tours

Présentée et soutenue publiquement le 1942
19 OCT. 1942

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
Maladie Hémolytique Familiale
(Ictère hémolytique congénital).

A propos de quatre cas observés dans une même famille

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

1942

105

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

Jean GRATEAU

*Né le 28 avril 1915, à Tournon-Saint-Martin (Indre)
Interne à l'Hospice Général Bretonneau à Tours*

Présentée et soutenue publiquement le.....1942

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de la
Maladie Hémolytique Familiale
(Ictère hémolytique congénital)
A propos de quatre cas observés dans une même famille

Président : M. Robert DEBRÉ, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, EDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS

1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL - LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIÉ.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	LANTUÉJOUL .	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	M ^{me} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE		MOLLARET ...	Pathologie médicale.
(Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PETIT-DUTAIL-	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)..	Physique.	LIS	
DESOILLE	Médecine légale.	RENARD	Ophtalmologie.
DIGONNET	Obstétrique.	RICHET	Physiologie.
DOGNON	Physique.	SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN-		SOULIE	Pathologie médicale.
TANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} GAUTHIER-			
VILLARS ...	Anatomie pathologique		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILLEY-		NEVEU-	
BERT	Physiologie.	LEMAIRE ...	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		DE GAUDART	
CHEVALLIER.		D'ALLAINES.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN		MCURE.	
MOREAU.			
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	Clinique obstétricale.		
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation improbation.

A MA GRAND'MERE

Elle fut toujours pour nous un exemple de travail persévérant.

Qu'elle trouve ici le témoignage de toute mon affection.

A MON PERE ET A MA MERE

En remerciements pour les sacrifices que mes études leur ont imposés.

Que cette thèse soit le témoignage de mon profond amour filial.

A MA FIANCÉE

Externe à l'Hospice général Bretonneau

Qui nous fut une aide précieuse dans la rédaction de ce travail.

Qu'elle trouve ici l'hommage de notre reconnaissante et profonde affection.

A MA SŒUR

En témoignage de ma fraternelle affection.

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE
Professeur de Clinique des Maladies des Enfants

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

Hommage respectueux.

A MON MAITRE

LE DOCTEUR G. DESBUQUOIS

Professeur de Thérapeutique à l'Ecole de Médecine de Tours
Médecin de l'Hôpital Bretonneau

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a aidé de ses précieux
conseils.*

*En témoignage de notre reconnais-
sance pour l'enseignement qu'il nous a
donné pendant les trois années où nous
avons travaillé sous sa direction.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANTOINE VIALLE
Professeur de Bactériologie et d'Anatomie pathologique
à l'Ecole de Médecine de Tours
Chef du Laboratoire de l'Hôpital général Bretonneau

*Qui nous a permis avec tant de
bienveillance, de travailler dans son
laboratoire tout en guidant nos recher-
ches.*

Très respectueux hommage.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL MERCIER

Ex-Professeur de Clinique Médicale

à l'Ecole de Médecine de Tours

Ex-Médecin de l'Hôpital général Bretonneau

*Qui nous a guidé dès le début de nos
études et nous a souvent encouragé.*

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL

MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVE

Professeur de Médecine légale

Chirurgien-Chef de l'Hôpital Bretonneau

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE VIALLE

Professeur suppléant d'Anatomie

Chirurgien-adjoint de l'Hôpital

**A TOUS MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE TOURS**

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS

Directeur de l'Ecole de plein exercice
de Médecine et de Pharmacie
Professeur d'Anatomie
Chirurgien Chef de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR DENOYELLE

Professeur de Clinique médicale
Médecin de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR HUG

Professeur de Clinique chirurgicale et urologique
Chirurgien Chef de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR ARON

Professeur de Physiologie

MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND MERCIER

Professeur de Physique médicale
Ophtalmologiste de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR MOYRAND

Professeur de Médecine opératoire

MONSIEUR LE DOCTEUR ROY

Professeur de Pathologie externe

MONSIEUR LE DOCTEUR BONNIN

Professeur d'Histologie
Médecin de l'Hôpital-Sanatorium

MONSIEUR LE DOCTEUR BONDOUY

Professeur de Chimie médicale

MONSIEUR LE DOCTEUR FAIX

Professeur de Clinique obstétricale

MONSIEUR LE DOCTEUR FROMENTY

Médecin Chef de l'Asile départemental

MONSIEUR LE DOCTEUR LIEFFRING

Professeur-suppléant d'Anatomie

Chirurgien-adjoint de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR HUSSENSTEIN

Professeur-suppléant de Pathologie externe

Chirurgien-adjoint de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR ARNAUD

Professeur-suppléant de Bactériologie

et d'Anatomie pathologique

MONSIEUR LE DOCTEUR MANGINI

Radiologiste de l'Hôpital

MONSIEUR LE DOCTEUR MAGNAN

Chargé de Cours d'O. R. L.

**A TOUS MES MAITRES
DU COLLEGE SAINT-STANISLAS DE POITIERS**

**A TOUS MES CAMARADES
DE L'INTERNAT DE TOURS**

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer récemment dans le service de pédiatrie de l'hôpital, une petite fille atteinte d'ictère hémolytique congénital; l'enquête que nous avons menée dans la famille nous ayant permis de découvrir trois nouveaux cas certains de cette même maladie, il nous a paru intéressant de rapporter ces quatre observations.

Nous sommes en présence, en effet, d'une affection relativement rare puisque nous ne comptons qu'une centaine d'observations publiées en France et à l'étranger, depuis 1900.

C'est une maladie à l'ordre du jour, qui a inspiré depuis quelques années, de nombreux travaux (CHAUFFARD, Noël FIESSINGER, Robert DEBRÉ) tendant à montrer son caractère héréditaire et familial, faisant entrer dans son cadre de nombreuses affections qui semblaient jusqu'alors indépendantes, en éliminant tous les ictères hémolytiques acquis.

Toutes les observations publiées jusqu'alors montrant comme les nôtres que nous ne sommes en présence ni d'un syndrome biliaire, ni d'une lésion de la

cellule hépatique, mais d'une maladie du sang et du globule rouge en particulier, comme en témoignent les examens de sang (fragilité globulaire, réticulocytose et microsphérocytose); considérant, d'une part, que le terme ictère éveille immédiatement à l'esprit l'idée de lésions hépatiques ou biliaires; d'autre part, que les formes anictériques de la maladie sont loin d'être exceptionnelles, nous remplacerons la dénomination d'ictère hémolytique congénital par celle plus compréhensive de « maladie hémolytique » proposée par M. Robert DEBRÉ.

HISTORIQUE DE LA MALADIE

MINKOWSKI, en 1900, décrit le premier l'entité clinique d'une affection à type familial, caractérisée par l'association d'un ictère avec une splénomégalie; sa publication marque la première page dans l'histoire des ictères hémolytiques, bien que l'existence de cette maladie fut déjà pressentie par HAYEM à la fin du siècle dernier.

A la même époque, GILBERT, CASTAIGNE et LEROUBOLLET avaient observé un cas d'ictère familial; à cette première étape historique appartiennent entre autres les travaux de BETTMANN (1900), PICK (1903), UMBER et VON KRANNHALS (1904) en Allemagne.

En 1907, CHAUFFARD observe chez les malades atteints d'ictère congénital avec splénomégalie, une diminution de la résistance globulaire, et il crée le nom d'« ictère hémolytique ». La même année, CHAUFFARD et ses collaborateurs, en particulier Noël FRIESSINGER, découvrent dans ces ictères un nouveau stigmatisme sanguin : la présence de nombreuses hématies granuleuses.

Quelque temps plus tard, WIDAL, ABRAMI, BRULE et PHILIBERT montrent l'origine hémolytique d'un cer-

tain nombre d'ictères semblant acquis au cours de l'âge adulte, et précisent les caractères hématiques signalés déjà par CHAUFFARD et FIESSINGER; de plus, ils notent un phénomène sanguin particulier : l'auto-agglutination des hématies, distinguant les ictères acquis des ictères congénitaux.

Les publications, à partir de ce moment, deviennent plus nombreuses; ce sont celles de GIROUX, CASTAIGNE, CÉTTINGER, CHAUFFARD et TROISIER, ABRAMI, LEGENDRE, et BRULE; ce sont aussi des observations rapportées par CATHALA et DAUNAY, SACQUÉPÉE, WIDAL et JOLTRAIN, ROQUE, CHALIER, NOVE-JOSSERAND, GAUCHER, et GIROUX; elles montrent que des ictères hémolytiques très voisins des ictères acquis peuvent apparaître secondairement au cours d'affections diverses.

En 1911, on entre dans une période de l'évolution des idées, caractérisée par certains succès thérapeutiques obtenus par la splénectomie déjà préconisée en 1907 par VAQUEZ et GIROUX; c'est MICHELI qui obtient la première guérison de l'ictère hémolytique par ce procédé; depuis cette époque, les résultats atteints furent relativement favorables.

En 1927, FIESSINGER et BRODIN mettent au point, dans un rapport au Congrès de médecine, les indications et les résultats de la splénectomie.

A l'heure actuelle, en France, et à l'étranger particulièrement, la notion d'ictère hémolytique acquis de WIDAL, ABRAMI et BRULE, semble de plus en plus perdre du terrain. Paul SANTY, au Congrès français de chirurgie, en 1932, écrit : « Contrairement aux

auteurs qui ont isolé l'ictère hémolytique acquis et qui spécifient bien que, dans cette forme, on ne peut rien trouver qui permette d'admettre l'existence d'un élément familial et héréditaire, de nombreux auteurs étrangers et spécialement ceux qui se sont attachés à étudier avec minutie les familles des malades chez lesquels ils portaient un diagnostic d'ictère hémolytique, arrivent à cette conclusion : qu'il existe des gens, comptant, parmi leurs parents, quelques sujets ayant des signes certains de la maladie constitutionnelle et qui, sans avoir jamais eu aucun prodrome, peuvent, arrivés à un âge très avancé, faire brusquement des accidents d'ictère hémolytique, paraissant acquis, mais n'en ayant que l'apparence. »

Il est possible de retrouver, dit encore GANSSZLEN, lorsqu'on étudie certains cas, soi-disant acquis, la trace d'une relation familiale, alors que les ancêtres d'une ou deux générations ont pu paraître parfaitement sains. D'où cet auteur conclut : « Ils auraient pu être les porteurs sains de la maladie et celle-ci ne se révèle que chez leurs enfants à l'occasion d'un traumatisme, d'une infection, etc., etc... »

ADLER estime que bien souvent on a classé parmi les ictères hémolytiques, des affections complexes, n'ayant entre elles d'autre lien que l'ictère; celui-ci est en général d'origine hépatique, et non plus d'origine hémolytique.

GANSSZLEN attache une importance considérable à la recherche des tares squelettiques, craniennes, faciales ou oculaires chez les ictériques; ces malfor-

mations permettent de penser à une « malformation sanguine ».

LUCCHI et MUCCI observent un cas d'ictère hémolytique, en apparence sporadique et primitif ; mais une enquête minutieuse permet de retrouver les signes certains de la diathèse hémolytique chez les ascendants paternels et une partie des parents maternels.

BECKMAN et JADERHOLM, dans une récente étude de l'ictère hémolytique en Suède, quoique faisant une très large part aux travaux de GANSSZLEN, s'étonnent de ne rencontrer que fort rarement les anomalies du squelette ou des organes des sens parmi les observations scandinaves qu'ils ont étudiées (sur 31 cas d'ictère hémolytique, MEULENGRACHT n'a rencontré que deux anomalies osseuses).

Chez un malade atteint d'ictère hémolytique acquis, TROEIL a relevé des troubles endocriniens.

Robert DEBRÉ et ses collaborateurs, qui ont tout particulièrement étudié la question en France, montrent, après avoir observé 70 individus, dans 7 familles différentes, que de nombreux ictères hémolytiques, semblant acquis, sont en réalité congénitaux, que les formes frustes anictériques sont fréquentes. Il semble donc qu'il vaille mieux employer à la place du terme « ictère hémolytique » celui plus large de « maladie hémolytique ».

En 1942, Noël FRIESSINGER, citant les observations déjà nombreuses relatées à propos de cette maladie, et donnant les résultats précis de ses expériences

physio-pathologiques, affirme qu'on est en présence d'une maladie du globule rouge caractérisée par la fragilité globulaire liée à la déformation des globules, plus petits que normalement, et tendant à prendre une forme sphérique, d'où le nom de microsphérocytose qu'il donne à l'un des signes essentiels révélés par l'examen hématologique.

ETUDE CLINIQUE

Plus on avance dans l'étude de la maladie hémolytique, plus son polymorphisme s'impose à nos sens et plus on se rend compte que de nombreux cas peuvent être méconnus ou faussement interprétés, d'autant plus que cette affection, bien qu'existant dès la naissance, peut être silencieuse pendant des années, et se révéler par une crise brutale de déglobulisation accompagnée souvent de fièvre très élevée. Ainsi, les quatre cas que nous avons observés ont été découverts à la suite d'une enquête familiale provoquée par le diagnostic, porté, chez une enfant de 4 ans, de maladie hémolytique, après que l'on eut erré pendant 3 ans sur la cause vraie des troubles qu'elle présentait.

CAS I. — L'enfant Lam... Renée, âgée de 4 ans, entre à la crèche Léon-Boyer, le 20 juin 1942, pour réaction méningée. Elle est déjà venue dans le service en juin 1940, avec une cuti-réaction à la tuberculine positive, et en août suivant pour gastro-entérite; une radiographie pulmonaire faite à cette occasion ne montre qu'une faible accentuation des ombres hilaires. Placée dans une maison maternelle peu de temps après sa naissance, on sait seulement que notre petite malade fut considérée comme hérédo-syphilitique et traitée comme telle au

gambéol et au sulfarsénol; toutes les réactions sérologiques pratiquées dans le service se sont montrées négatives.

Quelques jours après l'entrée dans le service, on ne note plus aucun signe méningé, mais l'enfant est pâle et l'on trouve dans ses selles de nombreux ascaris.

La numération globulaire pratiquée montre une anémie importante à 2.000.000 de globules rouges, avec un taux d'hémoglobine à 50 % et 5.000 globules blancs avec la formule leucocytaire suivante :

Polynucléaires	60 %
Polyéosinophiles	7 %
Grands mononucléaires	10 %
Lymphocytes	17 %

L'éosinophilie semble en rapport avec la parasitose; on traite l'enfant à la santonine et les ascaris disparaissent ainsi que les éosinophiles. Le 7 juillet, l'enfant commence à avoir de la fièvre, et sa rate devient perceptible; le lendemain, la fièvre atteint 40° 4, et n'est justifiée par aucun signe particulier; la rate devient palpable et percutable sur cinq travers de doigts; elle est d'ailleurs ptosée en même temps qu'hypertrophiée; elle ne semble pas douloureuse, une coloration jaune verdâtre apparaît dans les téguments; la formule sanguine montre alors :

Globules rouges	1.350.000
— blancs	19.200
Polynucléaires	60 %
Polyéosinophiles	0 %
Grands mononucléaires ..	12 %
Lymphocytes	28 %

Présence de globules rouges nucléés et granuleux.
Nombreuses inégalités et nombreux microsphérocytes.
La résistance globulaire est légèrement diminuée.

L'examen d'urine montre :

Sang : présence.

Urobiline : présence.

On institue alors le traitement suivant : transfusion de sang de 100 cc., administration de foie de veau selon la méthode de WHIPPLE, hépatrol, injections de sang maternel.

A l'heure actuelle, l'enfant apparaît encore pâle mais elle a perdu la coloration verdâtre de la peau.

L'état général s'est très amélioré, la fièvre a baissé.

La rate est encore grosse et dépasse les côtes de deux travers de doigts, elle est facilement perceptible mais semble toujours abaissée; son évolution paraît stabilisée pour le moment; le foie dépasse légèrement les fausses côtes.

On sent dans les triangles de Scarpa et dans le creux de l'aisselle des petits ganglions durs.

Il n'y a jamais eu d'hémorragies cutanées ni gingivales.

On trouve un souffle systolique dans la région méso-cardiaque, souffle qui s'atténue en position assise, localisé et ne se propageant pas, donc manifestement anorganique, et lié à l'anémie. On ne note aucune malformation congénitale.

Le taux de la cholestérolémie est égal à 1 gramme pour mille.

Le myélogramme montre :

Polynucléaires	40 %
Eosinophiles	2 %
Grands mono	10 %
Lymphocytes	7 %
Myélocytes	26 %
Promyélocytes	10 %
Erythrocytes	25 %
Nombreux microsphérocytes.	

Ce qui indique une légère réaction érythroblastique. La résistance globulaire est légèrement diminuée.

L'examen du fond d'œil révèle un aspect anémique banal. Une nouvelle radiographie pulmonaire ne montre que la persistance de l'élargissement des ombres hilaires, surtout à droite. Une radiographie du crâne montre un épaissement léger des os du crâne sans autre modification.

La notion de cuti positive, depuis deux ans, la modification des hiles pulmonaires, le diagnostic envisagé de méningite tuberculeuse au mois de juin, l'état général de l'enfant qui est fortement atteint avaient fait envisager le diagnostic d'anémie d'origine tuberculeuse ; mais l'évolution avec une poussée aiguë accompagnée d'une forte élévation de la température, de l'augmentation rapide du volume de la rate, la légère réaction hépatique le léger abaissement de la résistance globulaire, la présence d'une augmentation du nombre des érythrocytes et la présence de microsphérocytes, révélée par le myélogramme et surtout les renseignements que nous avons obtenus par la suite sur ses antécédents héréditaires et collatéraux, nous ont fait porter le diagnostic de « maladie hémolytique ».

CAS II. — L'enfant Lam... Léon, âgé de 7 ans 1/2, frère du précédent, né à terme, mais hypotrepsique (2 kilos à la naissance), fit sa primo-infection en 1938; sujet à l'anémie, il présente à l'heure actuelle une rate palpable par son pôle inférieur, et la formule sanguine suivante :

Globules rouges	2.235.000
— blancs	9.600
Polynucléaires	73 %
Polyéosinophiles	2 %
Grands mononucléaires ..	11 %
Lymphocytes	14 %
Réticulocytes	3 à 5 %

La résistance globulaire est légèrement diminuée.

L'anémie, la splénomégalie, la présence de réticulocytes dans le sang et le caractère familial imposent le diagnostic de maladie hémolytique.

Nota. — L'enquête sur les autres enfants nous apprend que les deux premiers, nés avant terme, sont morts, l'un à dix mois et l'autre à trois semaines, d'affections qu'il ne nous a pas été possible de préciser.

L'aînée actuelle, Christiane, âgée de huit ans et demi, née avant terme, n'a jamais été malade; son foie est normal, sa rate ni palpable, ni percutable.

La troisième, Denise, âgée de cinq ans, née à 8 mois et demi, est sujette à la bronchite, sans rien d'autre à signaler.

La quatrième est celle dont nous avons rapporté l'observation au début de cette étude.

La cinquième, Jeannine, 9 mois, née à terme, est une belle enfant de 6 kg. 700.

Chez tous ces enfants, les examens de sang pratiqués sont demeurés négatifs.

CAS III. — Lam... Georges, père des enfants précédents, est âgé de 36 ans. Il raconte qu'à son arrivée au régiment on se rendit compte qu'il avait une rate augmentée de volume et un léger subictère; il passe néanmoins sans encombre cinq ans aux colonies. Brusquement, en juin 1937, après un repas, il est pris de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de sueurs froides et de vomissements abondants; le teint est très jaune; le lendemain tout rentre dans l'ordre.

En juin 1938, nouvelle crise, avec même début brutal où les vomissements sont bientôt remplacés par de la diarrhée; le malade entre à l'hôpital; sa température monte à 39°, persiste deux jours, puis redescend en trois jours à 37°. La tension artérielle est de 11-3.

Une numération globulaire faite le 11 juin 1938 montre les résultats suivants :

Globules rouges.....	1.345.000
— blancs	18.400
Polynucléaires	67 %
Polyéosinophiles	1 %
Grands mononucléaires ..	20 %
Lymphocytes	12 %

Présence de globules rouges nucléées.

Les différentes réactions sérologiques de la syphilis sont négatives.

Le 15 juin, formule identique, mais on découvre une diminution de la résistance globulaire qui débute à 5,

5 %. Le taux d'hémoglobine est à 45 %. La valeur globulaire est égale à 0,8.

Le 29 juin, une nouvelle formule donne :

Globules rouges.....	1.730.000
— blancs	4.000

Le reste de la formule reste inchangé.

Le malade sort de l'hôpital après un traitement à l'arrhénal et aux extraits de foie.

En mai 1942, troisième crise identique aux précédentes, mais aux dires du malade, l'amélioration est cette fois-ci très rapide; en un jour, le nombre des globules rouge remonte de 1 million.

Il n'y aurait jamais eu de pigments biliaires dans les urines.

Actuellement, on se trouve en présence d'un sujet d'apparence à peu près normale, au teint coloré en jaune clair. Il dit avoir un très gros appétit, mais aussi être facilement abattu par le moindre effort; il signale également quelques douleurs fugitives au niveau de la rate semblant coïncider avec l'apparition d'un ictère passager. Les sclérotiques sont nettement colorées en jaune; le foie est normal, non augmenté de volume et non douloureux; la rate est percutable, l'examen difficile du malade qui se contracte ne permet pas de le palper.

La formule sanguine est la suivante :

Globules rouges.....	3.190.000
— blancs	8.000
Polynucléaires	79 %
Polyéosinophiles	3 %
Grands mononucléaires ...	11 %
Lymphocytes	7 %

Présence de nombreux réticulocytes.

En présence de ces signes : ictère variable par crises, acholurique, splénomégalie avec poussées douloureuses, crises de déglobulisation, diminution de la résistance globulaire, présence de réticulocytes, caractère familial, on diagnostique une maladie hémolytique.

Nota. — On ne retrouve chez la conjointe aucun signe pouvant faire penser à l'existence de la même maladie.

CAS IV. — Lam... Jeanne, âgée de 31 ans, est la tante des enfants dont nous avons déjà cité les observations; après une enfance et une adolescence normales en apparence, elle a présenté depuis une dizaine d'années de nombreuses crises de déglobulisation, révélées par des crises douloureuses abdominales dans la région cholédocienne, accompagnées d'un ictère important avec seulement de l'urobilinurie.

*L'examen clinique montre un ictère important jaune verdâtre, le foie dépassant le rebord des fausses côtes de trois travers de doigts, est douloureux à la pression, la rate dépasse le rebord costal de cinq bons travers de doigts, elle n'est pas douloureuse; l'examen du cœur révèle un souffle systolique anorganique; la température oscille entre 38°5 et 39°5.

Les examens du sang pratiqués à chaque crise ont toujours montré une anémie intense à 1.700.000 globules rouges, de nombreuses hématies granuleuses et des microsphérocytes en quantité abondante; la résistance globulaire est notablement abaissée; le taux de l'hémoglobine est de 40 %, le myélogramme montre une érythrocytose intense.

La crise, durant une dizaine de jours, se termine spontanément par la disparition des douleurs et une augmentation rapide des globules rouges, alors que le taux de l'hémoglobine revient beaucoup plus lentement vers le taux habituel toujours inférieur à la normale, que la rate reste toujours palpable par son bord inférieur et que la fragilité globulaire persiste.



DEBUT DE LA MALADIE

On pourrait dire que cette maladie, tout en étant essentiellement familiale, n'est pas absolument congénitale, en ce sens qu'il est exceptionnel qu'elle soit reconnue à la naissance; mais cette méconnaissance est vraisemblablement due en partie à l'ignorance de ses caractères et de ses symptômes.

En moyenne, la maladie est reconnue à un âge variant entre 4 mois et 14 ans et c'est, dans la majorité des cas, la splénomégalie qui oriente le diagnostic; ce peuvent être également l'ictère, l'anémie et, dans un nombre assez important de cas, une crise aiguë, brutale et dramatique de déglobulisation.

SYMPTOMATOLOGIE

Le fond de la symptomatologie de la maladie hémolytique est représenté par un syndrome très spécial : la splénomégalie, par sa constance, est un des signes les plus caractéristiques, expressément signalée par les premiers auteurs qui décriront la maladie : HAYEM, GILBERT et MINKOWSKI. Viennent ensuite deux autres signes capitaux : l'anémie, dont la constance est typique, et l'ictère, qui, bien que traditionnellement considéré comme le signe majeur d'une maladie à laquelle il avait donné son nom, fait souvent défaut en particulier dans les formes observées chez l'enfant. A ces trois signes viennent s'ajouter tout un cortège de symptômes plus ou moins inconstants que nous envisagerons dans le cours de cette étude.

1° LA SPLÉNOMÉGALIE. — Généralement forte; dans certains cas, la rate peut atteindre des dimensions considérables, déformer l'abdomen, descendre jusqu'à la crête iliaque; dans d'autres elle ne déborde les fausses côtes que d'un ou deux travers de doigts; chez nos malades nous avons constaté une augmentation modérée mais toujours nette de son volume; chez l'un d'eux elle était également ptosée.

D'ordinaire elle est lisse ferme, exceptionnellement bosselée, souvent indurée, indolente, facile à palper, laissant aisément accrocher son pôle inférieur. Elle subit des variations de volume qui suivent de près les poussées d'anémie et semblent précéder légèrement l'ictère lorsqu'il ne fait pas défaut.

2° L'ANÉMIE. — Elle constitue un deuxième signe, lui aussi habituel; en général légère, elle est d'ordinaire assez nette pour ne pas être méconnue. Sous le masque ictérique du malade, l'état anémique se dessine mal, néanmoins il donne à la jaunisse un caractère particulier d'ictère pâle assez frappant pour retenir l'attention; il ne peut alors être observé avec soin qu'à l'aide des examens hématologiques en série. Bien qu'ayant compté chez nos malades un chiffre de globules variant entre 1.500.000 et 3.000.000, il est plus habituel, comme l'indique M. DEBRÉ au sujet de ses nombreuses observations, de trouver un chiffre supérieur à 3.000.000 de globules rouges.

Les variations de cette anémie correspondent en général à une variation de même ordre de la splénomégalie et de l'ictère, ces trois signes étant liés au même processus de déglobulisation de globules trop fragiles.

En fait, l'anémie n'est pas toujours constante, puisque dans cinq cas observés par M. DEBRÉ les malades présentaient un nombre de globules rouges supérieur à 4.500.000.

3^e L'ICTÈRE. — Il fut considéré jusqu'à ces dernières années comme le signe capital de la maladie; en effet, dans de nombreux cas, les malades atteints, en particulier les adultes, présentent un ictère léger, citron pâle, qui colore constamment les muqueuses et moins souvent les téguments. Cet ictère est lié à une infiltration pigmentaire par la bilirubine; il est acholurique et ne s'accompagne par suite ni de bradycardie ni de prurit, ni de xanthelasma. Les urines sont en général limpides et renferment de l'urobiline en quantité variable; la bilirubine ne s'y retrouve qu'après les crises d'hémoïyse. Les selles sont colorées, souvent même plus foncées que normalement.

Un autre caractère fréquemment observé de l'ictère hémolytique est sa variabilité : il fonce ou s'éclaircit; s'accompagnant de signes d'ictère par rétention biliaire avec décoloration des selles, il peut prendre l'aspect d'un ictère chronique par rétention; en réalité, il s'agit d'un accident d'oblitération mécanique des voies biliaires sous la dépendance d'une lithiase vésiculaire secondaire.

On peut encore observer des variations de coloration sous l'influence de certaines causes, telles : la fatigue, les émotions, les maladies intercurrentes, et plus particulièrement aux périodes où l'hémolyse s'accroît et où l'ictère se fonce.

L'inconstance de l'ictère au cours de la maladie hémolytique est actuellement un fait bien établi; parmi nos cinq malades, nous avons observé un seul cas d'ictère net, et deux cas de subictère passager, ce

qui correspond aux conclusions publiées par M. DEBRÉ : « Nous n'avons retrouvé l'ictère — dans la plupart des cas sous la forme d'un subictère discret — que chez 21 de nos malades (sur les 29 que nous avons étudiés). Huit d'entre eux ne sont aucunement ictériques. Tout au plus a-t-il été possible de réveiller chez plusieurs d'entre eux le souvenir d'une jaunisse occasionnelle rapidement disparue, vite oubliée. L'absence d'ictère est particulièrement fréquente dans l'enfance; nous l'avons constatée sept fois chez des enfants, une seule fois chez l'adulte. Il est fréquent, en effet, que la jaunisse, absente dans les premières années de l'existence, apparaisse dans la seconde enfance ou dans l'adolescence ou encore à l'âge adulte. La jaunisse est souvent manifeste à la suite d'un épisode fébrile attribué à une infection, et qui ne représente qu'une crise de déglobulisation aiguë; nous avons observé plusieurs exemples de ces faits. »

Outre cette triade symptomatique, l'examen somatique révèle d'autres particularités importantes :

1° L'HÉPATOMÉGALIE. — Le foie le plus souvent normal comme volume et consistance peut être hypertrophié, mais proportionnellement moins que la rate, quelquefois un peu induré et douloureux au moment d'une poussée évolutive.

BERNSTEIN, dans sa thèse de 1935, signale que : « les crises abdominales douloureuses dites vésiculaires sont relativement fréquentes; très importantes à connaître car elles ont été la cause de nombreuses erreurs de diagnostic; tantôt frustes, simple crampe d'estomac,

tantôt crises revêtant tous les caractères des coliques hépatiques. On les attribue à la présence dans la vésicule biliaire d'une boue biliaire ou même de calculs : ceux-ci, parfois très nombreux, sont formés en majeure partie de bilirubinate de chaux (CHAUFFARD et GRIGAUT); ce sont des calculs pigmentaires, ils sont la conséquence de l'ictère et non la cause. Ces crises vésiculaires peuvent être provoquées par des fatigues, des émotions, des excès alimentaires, une maladie infectieuse. »

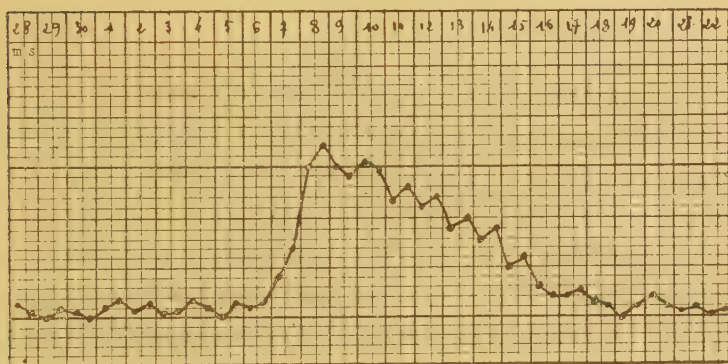


FIG. 1

Enfant LAM... Renée : Crise aiguë fébrile de déglobulisation.

L'un de nos malades a présenté, trois années de suite, après un repas copieux, le tableau clinique de crises analogues : douleurs abdominales, vertiges, bourdonnements d'oreilles et vomissements.

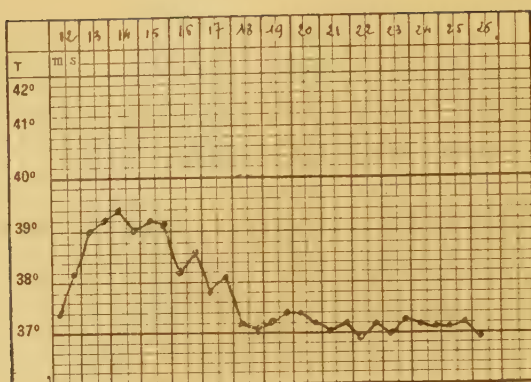


FIG. 2

LAM... Georges : Crise aiguë de déglobulisation
calquée sur celle de la fille.

2° LES ADÉNOMÉGALIES. — C'est un signe inconstant que nous avons retrouvé chez l'une de nos malades, âgée de quatre ans, qui présente des petits ganglions durs, indolores, réguliers, localisés aux régions inguino-crurales et axillaires; on peut en trouver en outre dans la région carotidienne. Ces adénomégalias, pense M. DEBRÉ sans toutefois l'affirmer en l'absence d'examens histologiques, représenteraient des foyers myéloïdes hétérotropes.

3° LA FIÈVRE. — On l'observe fréquemment chez les sujets atteints; deux de nos malades, au cours de crises de déglobulisation, ont présenté une élévation thermique considérable : 40°4 chez l'une, 39° chez l'autre. En éliminant les cas où la fièvre est liée aux complications, en particulier à la lithiase vésiculaire secondaire, on note des températures élevées

coïncidant avec l'accentuation de l'anémie; on serait en présence d'un processus de résorption sanguine semblable à celui qui accompagne la résorption des épanchements sanguins.

4° L'ÉTAT GÉNÉRAL. — Il est excessivement variable, nous insisterons cependant sur l'asthénie et l'extrême fatigabilité des sujets malades.

5° ULCÉRATIONS. — A côté de tous ces différents symptômes observés avec une fréquence à peu près égale, il en est un moins constant, mais qui mérite cependant de retenir l'attention, ce sont les ulcérations de jambe, déjà signalées dans la maladie hémolytique, par HAYEM, GILBERT, CHABROL et BÉNARD, GANSSZLEN, EPPINGER et plus récemment par MM. LENÈGRE, LÉVY-COBLENTZ, LUBAS, LAMY et HACKER.

Ces ulcères peuvent être indolores et guérir spontanément ou par de simples traitements locaux sans qu'il soit nécessaire de recourir à la splénectomie. Leur pathogénie reste mystérieuse; M. FIESSINGER pense qu'il s'agit de troubles trophiques résultant de l'anémie chez des sujets qui se fatiguent vite en position verticale; HACKER, en 1941, croit plutôt qu'ils sont sous la dépendance des troubles de la cholestérolémie et de la lipémie.

SYNDROME HEMATOLOGIQUE ET MYELOGRAMME

Le syndrome hématologique de la maladie hémolytique, très caractéristique, fournit deux ordres de signes :

- Des signes d'anémie et de réparation sanguine;
- Des signes d'hémolyse.

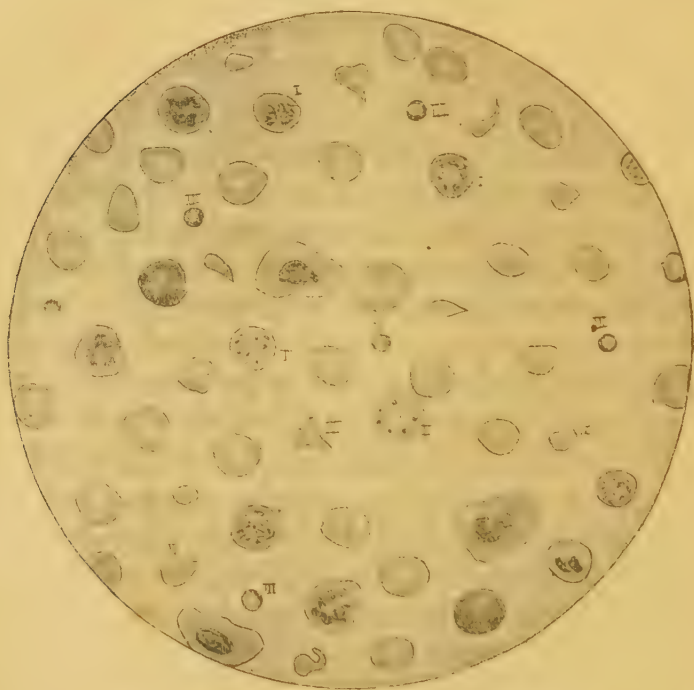
1° ETUDE DU SANG ET DU SERUM

Hématies

a) NUMÉRATION GLOBULAIRE. — L'anémie, très variable, oscille entre 3.000.000 et 4.000.000 pour descendre dans les cas aigus à 2 et même 1.000.000; le taux de l'hémoglobine varie parallèlement au nombre des globules en entraînant peu de modifications de la valeur globulaire qui est voisine de l'unité.

b) CYTOLOGIE. — Les signes de réparation sanguine révélés par la cytologie sont la polychromatophilie des hématies, la présence d'hématies nucléées et d'une myélocytose discrète; on note une anisocytose assez marquée, 75 % environ des hématies ont un diamètre qui varie entre 6 et 7 mm. au lieu de 7 mm. et demi.

Certains auteurs, NAEGELI en particulier, pensent que le volume de l'hématie, non inférieur à celui d'un globule normal malgré la réduction de son diamètre, implique une forme « sphéroïde » particulière.



LAM... Renée. — Maladie hémolytique. — Examen de sang à l'état frais. — I. Globules granulo-filamenteux (reticulocytes); II. Hématie granuleuse; III. Microsphérocyte; IV. Hématie déformée en voie d'hémolyse.

On rencontre en outre quelques myélocytes et normoblastes et surtout la présence constante de réticulocytes (FIESSINGER); ces granulations sont faciles à mettre en évidence par la coloration vitale au bleu

de Unna. Tandis que le taux normal de ces hématies granuleuses est de 1 à 2 %, il peut atteindre chez les malades le chiffre de 30 et même 40 %; dans nos cas particuliers le taux s'élève à 25 %.

Phénomènes d'hémolyse

a) DIMINUTION DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE. — La fragilité globulaire est un symptôme hématologique capital, c'est CHAUFFARD qui le premier, en 1907, mit en évidence le phénomène en étudiant la résistance globulaire des malades atteints d'ictère congénital, par le procédé de VAQUEZ et RIBIERRE.

La résistance globulaire est toujours très diminuée alors qu'elle est augmentée dans les ictères d'origine hépatique. Normalement l'hémolyse débute à 4, 6 pour mille; elle est franche dans les solutions à 4 pour mille et totale dans celles à 3,6 pour mille; chez nos malades elle a débuté à 5,5 pour mille; mais, le degré de fragilité globulaire ne peut pas servir pour mesurer l'intensité du processus hémolytique et la constatation d'une résistance normale ne permet pas de faire écarter le diagnostic de maladie hémolytique.

b) PRÉSENCE D'HÉMOLYSINES DANS LE SÉRUM. — En utilisant les méthodes spéciales qui permettent d'éliminer les isolysines particulières aux différents groupes sanguins, on réussit dans un certain nombre de cas à mettre en évidence la présence de lysines; mais ces procédés très délicats ne sont pas à l'abri de nombreuses causes d'erreurs.

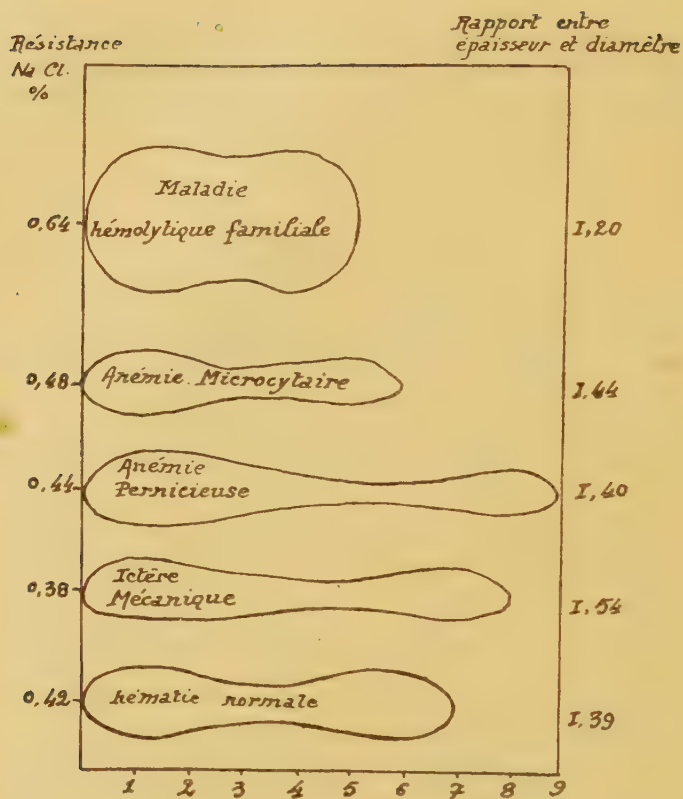


Schéma. — Emprunté à EPPINGER (Leberkrankheiten 1934), montrant le profil des différents globules rouges. L'hématie de la maladie hémolytique est presque arrondie (Spherocytose), celle de l'anémie pernicieuse est, par contre très étendue (Mégaloctytose).

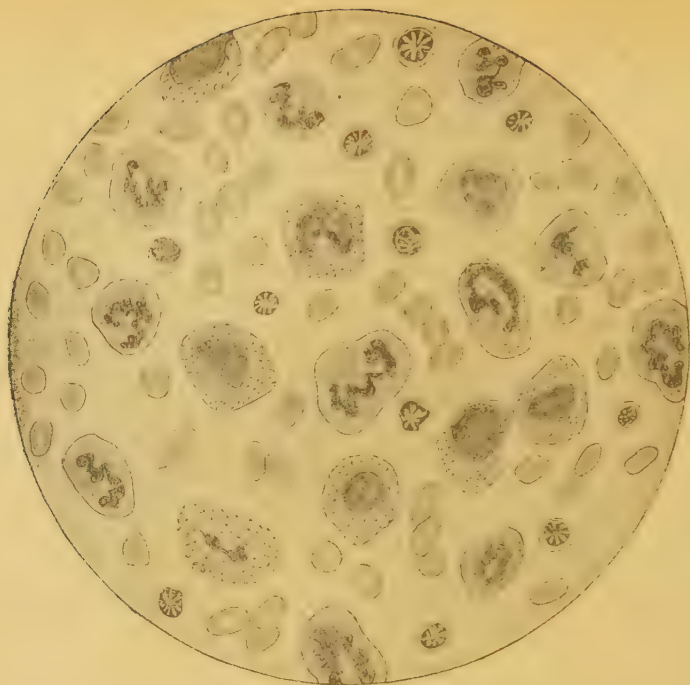
c) DOSAGE DE LA BILIRUBINÉMIE. — Normalement, le sang renferme 1/36.000^e de bilirubine, c'est le taux physiologique correspondant à la cholémie physiologique. M. DEBRÉ, en utilisant les réactions diazoïques suivant plusieurs techniques a obtenu des chiffres constamment supérieurs à la normale.

d) DOSAGE DE LA CHOLESTÉROLÉMIE. — A l'inverse de la bilirubinémie, le taux de la cholestérolémie est presque constamment abaissé; d'ordinaire il oscille entre 0 gr. 70 et 1 gr. 40 pour mille; chez nos malades, il est voisin de 1 gr.

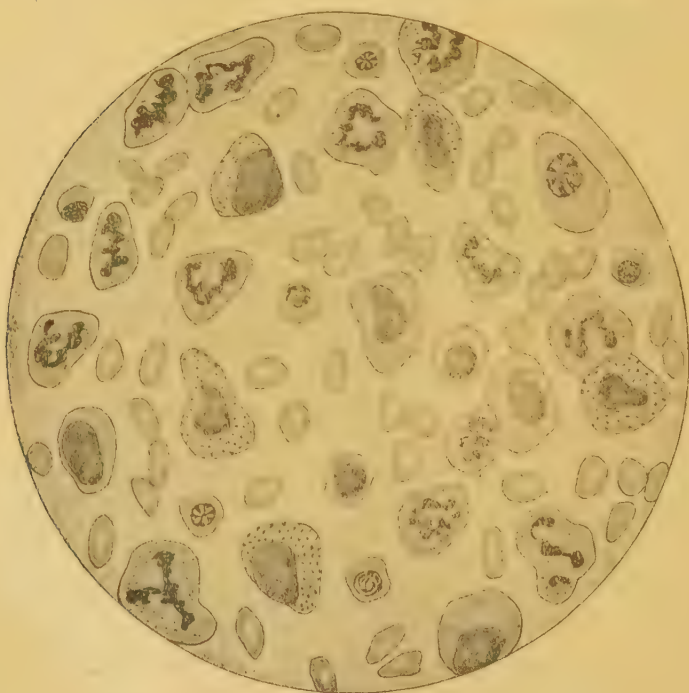
II° MYELOGRAMME

La lecture des frottis de moelle osseuse recueillie par ponction sternale montre une nette réaction érythroblastique : élévation du taux des hématies nucléées jusqu'à 50 % au lieu de 15 %. Nous avons constaté chez nos malades un taux moyen de 25 %. Cette réaction érythroblastique est la traduction d'une hyper-activité globulaire caractéristique de la maladie.

En résumé, le signe le plus significatif de l'hémolyse est l'élévation de la bilirubilémie, la réticulocytose révélée par les examens de sang ainsi que la réaction érythroblastique de la moelle osseuse représentent les éléments les plus importants de la régénération globulaire.



LAM... Renée. — Myélogramme, 25 % d'Erythrocytes.



Myélogramme normal, 12 % d'Erythrocytes.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le plus souvent, l'affection reste bénigne, les enfants étant plutôt des malingres que des malades, présentant de la débilité, de la polymicroadénopathie, des troubles du développement et par moment des souffles extra-cardiaques.

De temps à autre, surviennent des paroxysmes, sous forme de crises vésiculaires douloureuses et de crises brutales d'hémolyse; l'aspect de la crise est presque toujours identique : température élevée, tachycardie, prostration, accentuation des phénomènes d'ictère et de splénomégalie en particulier. Ces poussées aiguës s'accompagnent souvent de vomissements, de céphalées et de douleurs soit généralisées, soit nettement localisées à l'hypochondre droit.

L'anémie peut devenir importante, le chiffre des hématies pouvant descendre au-dessous de 1 million, et entraîner un souffle systolique extra-cardiaque. D'ordinaire, la crise se termine en une quinzaine de jours, en même temps que se font jour des phénomènes de régénération globulaire intense. Telle est la forme des crises que nous avons observées chez l'un de nos malades à trois reprises différentes.

A côté de ces poussées aiguës classiques, il en est qui prennent un caractère très sombre par les accidents qui viennent les compliquer : accidents lithiasiques, accentuation progressive de l'anémie, accidents oculaires, etc...

On a relevé dans une statistique récente de DAWSON OF PENN, 12 cas mortels dont 8 par anémie aiguë et 2 par angicolite; aussi, l'état alarmant que peut atteindre le malade, justifie-t-il une intervention dont les risques opératoires sont largement compensés par le bénéfice que l'on peut en tirer.

Nous pouvons conclure avec M. DEBRÉ que l'optimisme des auteurs classiques au sujet de la maladie hémolytique est un peu excessif et que même dans le cas où les sujets atteignent une vieillesse avancée, il n'en est pas moins vrai que cette affection demeure une pénible infirmité.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie hémolytique n'est pas toujours facile en raison du grand nombre des formes frustes et des incidents multiples et singuliers qu'elle offre au clinicien.

Nous envisagerons successivement les différents diagnostics que posent les trois signes majeurs de la maladie.

I^o L'Ictère

Il est à distinguer des ictères hépatiques :

a) Dans les formes aiguës nous éliminerons aisément l'ictère catarrhal et les ictères infectieux bénins avec leur cortège habituel de signes digestifs et d'intoxication biliaire (bradycardie, prurit, etc.), les ictères toxiques avec la notion des anamnétiques.

L'ictère vrai sera distingué de l'ictère grave par processus hémolytique en considérant dans celui-ci l'absence de signes d'insuffisance hépatique.

b) Dans les formes subaiguës, on évitera le diagnostic de la spirochétose ictérigène, avec son début méningé, sa fièvre précédant l'apparition de l'ictère et disparaissant dès que celui-ci se manifeste, sa

grosse albuminurie et son urémie souvent considérable.

c) Dans les formes d'allure chronique, les crises vésiculaires si fréquentes chez l'adulte, ne devront pas être considérées comme liées à une lithiasé biliaire primitive nécessitant une intervention chirurgicale sur les voies biliaires et qui persistant après l'opération ne sont améliorées que par la splénectomie.

Quant aux ictères par rétention, ils seront éliminés par la constatation de rétention cholestérinique et saline, cependant il ne faudra pas oublier que derrière un tableau d'ictère par rétention peut se surajouter un tableau de rétention biliaire au cours d'un processus hémolytique que l'on parviendra à déceler par l'hématologie.

Enfin, nous n'insisterons pas sur le syndrome de Hanot qui peut difficilement donner le change, s'accompagnant toujours d'hépatomégalie considérable.

II° La Splénomégalie et l'Anémie

Des formes ictériques aux formes anictériques existe tout un cortège d'intermédiaires.

a) C'est d'abord la forme ictérique de l'anémie pernicieuse que certains auteurs rattachent à la maladie hémolytique en se basant sur l'importance de la splénomégalie, des signes hématologiques et des résultats quelquefois favorables de la splénectomie.

b) Viennent ensuite certaines anémies hémolytiques du type Lederer et Brill, anémies graves à début aigu,

fébrile, accompagné d'hypertrophie hépatosplénique dont la formule hématologique est celle d'anémie pernicieuse avec réaction normoblastique, mégaloblastique et stigmates d'hémolyse, que M. DEBRÉ rattache à des crises de déglobulisation chez des sujets atteints de maladie hémolytique.

c) Ce sont encore les anémies ictérigènes simples de CARRIE où prennent place le type de MARCHIAFAVU et NAZARI, sans stigmates hémolytiques et marqués cependant entre les accès par l'hémositidérinémie ; l'anémie hémolytique à cellules falciformes de HERRICK caractérisée cliniquement par une ictéro-anémie à poussées sans splénomégalie et hématologiquement par une hypoglobulie sans fragilité globulaire et déformation en faux des hématies ; la splénomégalie hémolytique avec ovalocytose et poïkylocytose de MICHELI où la résistance globulaire est supérieure à la normale et où les hématies sont déformées en ellipse.

d) En dehors de ces formes qui se rattachent plus ou moins à la maladie hémolytique, il convient d'écarter : l'anémie splénique de BANTI, la leucémie chronique aleucémique, la granulomatosose maligne, le paludisme et chez l'enfant le kala-azar et l'anémie pseudo-leucémique de VON JAKSCH et LUZET, caractérisée par tous les signes de la leucémie : grosse rate, anémie avec leucocytose (mono et polynucléose), myélocytes et hématies nucléées, mais sans réticulocytes.

III° La Splénomégalie pure

Elle peut faire envisager :

a) Chez le nouveau-né, le diagnostic de syphilis héréditaire, mais la notion de caractère familial de l'affection jointe aux réactions sérologiques négatives permettent de l'écarter.

b) Chez le nourrisson, la constatation d'une grosse rate peut faire penser à une maladie de GAUCHER ; mais celle-ci ne présente pas de signe hématologique ; il en est de même de la maladie de NIEMANN-PICK qui diffère seulement de la précédente par la nature chimique de la substance lipoïdique qui infiltre les cellules réticulo-endothéliales des follicules de la rate.

FORMES CLINIQUES

La maladie hémolytique ne se présente pas toujours dans son entité clinique bien définie, telle que nous venons de la décrire. Souvent, dans une même famille il existe des cas à symptomatologie fruste dont le diagnostic serait difficile sans le secours d'une enquête familiale minutieuse. Il n'est pas rare que la maladie évolue sans ictère; on est alors en présence de formes anictériques dans lesquelles il convient de distinguer la variété anémique et la variété splénomégalyque.

1° Variété anémique

Elle est marquée par une anémie chronique avec splénomégaly, mais l'anémie est variable ou modérée entre 3 et 4.000.000 ou au contraire élevée au-dessous de 3.000.000. Parfois, dans le décours d'une crise de déglobulisation habituellement fébrile, apparaît un subictère passager.

2° Variété splénomégalyque

Elle ne se manifeste que par une splénomégaly isolée, c'est celle que l'on rencontre dans une enquête familiale systématique.

Quoique frustes, ces deux variétés n'en sont pas moins graves, car elles sont susceptibles de se compliquer au même titre que les formes complètes d'accidents graves.

A ces formes frustes, dégradées s'opposent les formes compliquées de troubles cardiaques oculaires, dysmorphiques.

1° COMPLICATIONS CARDIAQUES. — L'anémie chronique peut entraîner une insuffisance cardiaque qui se traduit par une distension des cavités du cœur entraînant un bruit de galop intermittent et des souffles extra-cardiaques.

2° COMPLICATIONS OCULAIRES. — Exceptionnelles, elles n'ont été signalées que par GAUSSZLEN et par M. DEBRÉ; elles consistent en une taie blanchâtre de la cornée « disposée en une bande horizontale correspondant à peu près à l'ouverture palpébrale et formée de tâches blanchâtres irrégulières plus ou moins concentriques, nacrées paraissant faire saillie, et donnant l'impression d'un dépôt de cristaux ». C'est une complication grave qui peut entraîner la perte complète de la vision.

3° COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES. — Exceptionnellement, la maladie hémolytique peut s'accompagner de symptômes neurologiques, la coexistence de cette affection avec la maladie de FRIEDREICH, n'a été signalée à notre connaissance qu'une fois en 1937 chez deux frères kabyles par MM. LEMAIRE, DUMOLARD et PORTIER (d'Alger). Ceux-ci pensent que « l'ensemble

symptomatique présenté par nos malades réalise donc un syndrome neuro-hématique ou neuro-hémolytique familial dont la connaissance est peut-être susceptible d'éclairer d'un jour nouveau la pathogénie encore obscure des deux affections qui le composent par les relations qui existent certainement entre elles. Quelle est la nature de ces relations ? Nous ne faisons que poser la question sans pouvoir y répondre. Il semble seulement qu'on doit éliminer la possibilité d'une relation de cause à effet entre les deux maladies, leur coexistence chez un même sujet n'étant certainement pas fréquente en regard des nombreux cas isolés de chacune de ces maladies. Il est cependant possible que la maladie de FRIEDREICH s'accompagne dans un certain nombre de cas d'une hémolyse pathologique, l'existence de formes frustes de la maladie hémolytique, reconnues fréquentes aujourd'hui, ayant pu passer inaperçue.

Quoiqu'il en soit, il paraît vraisemblable, du fait de l'existence de ce syndrome neuro-hémolytique, qu'un même processus dégénératif se trouve à la base de la maladie de FRIEDREICH et de la maladie hémolytique familiale. »

4° COMPLICATIONS DYSMORPHIQUES. — La maladie hémolytique entraîne des troubles du développement assez frappants : infiltration des tissus, retard du développement génital, retard évident de la croissance staturale et pondérale.

Aux troubles du développement s'ajoutent plusieurs malformations congénitales pouvant porter sur

la mâchoire, les doigts (polydactylie, bachydactylie); l'œil (microphthalmie, hétérochromie de l'iris) et l'oreille (difformité du pavillon, otosclérose); on a aussi décrit des dystrophies musculaires, des psychoses, des bronchiectasies, l'anomalie cranienne dite « crâne en tour ». MM. DEBRÉ et MIGNON ont constaté ces anomalies du squelette crânien : réduction du diamètre antéro-postérieur, augmentation du diamètre vertical, épaississement anormal des parois crâniennes qui peuvent atteindre 13 mm. au lieu de 10. Du côté du squelette facial, ils notent un certain degré de prognatisme avec un développement important du maxillaire inférieur.

En somme, l'association d'autres malformations congénitales est rare, les dystrophies du squelette craniofacial sont les moins exceptionnelles. Contrairement à ce que pensent certains auteurs étrangers, l'école française ne croit pas qu'il faille parler de « constitution hémolytique ».

ETUDE DU CARACTERE HEREDITAIRE ET FAMILIAL DE LA MALADIE

Déjà mis en évidence par HAYEM, GILBERT, MIN-KOWSKI, CHAUFFARD, KRANNHALS, MEULENGRACHT et GUIZETTI, le caractère héréditaire et familial de la maladie hémolytique apparaît aujourd'hui beaucoup plus nettement. Les recherches de M. DEBRÉ et de ses collaborateurs ont permis de vérifier que la transmission de la maladie hémolytique obéit aux lois de MENDEL au même titre que toutes les autres maladies constitutionnelles et familiales.

Les lois mendéliennes établissent d'une part, qu'un être issu de deux parents qui diffèrent par un seul caractère, produit en nombre égal des éléments reproducteurs portant le caractère paternel et des éléments portant le caractère maternel; d'autre part, que lorsque deux parents diffèrent par plusieurs couples de caractères, chaque couple divorce pour son propre compte au cours de la formation sexuelle du produit.

A la suite des travaux de THOMAS, HUNT, MORGAN, nous savons que l'héritage vital réside essentiellement dans le noyau de la cellule génératrice et plus préci-

sément dans les chromosomes qui sont en nombre fixe dans chaque espèce vivante ; chez l'homme, l'ovule en porte 24 et 24 également le spermatozoïde, d'où l'héritage est quantitativement le même des deux côtés ; l'enfant reçoit 24 chromosomes du père et 24 autres de la mère. Le chromosome lui-même est essentiellement constitué par une série de particules de second ordre, éléments ultimes du patrimoine héréditaire : les gènes, qui conditionnent selon leur état, un caractère bien différent, soit dominant, soit dominé ou récessif.

Il faut se rappeler qu'un individu à caractère dominant peut porter en même temps que le gène de ce caractère, le gène du caractère récessif, alors qu'un individu à caractère récessif porte nécessairement double gène récessif.

Si l'on considère à ce moment qu'un individu à tare morbide dominante qui porte en lui le gène de la tare « M » et le gène d'un état sain « S » alors dominé ou récessif s'unisse à un individu sain portant double gène récessif, ils pourront avoir des enfants dont la moitié portera double gène récessif, c'est-à-dire sera saine, et l'autre moitié, un gène dominant et un gène récessif, c'est-à-dire sera tarée :

$$\begin{array}{ccccc}
 \text{MS} & & \times & & \text{SS} \\
 & & \downarrow & & \\
 \hline
 \text{MS} & \text{SS} & \text{MS} & \text{SS}
 \end{array}$$

Cette dernière moitié, tarée MS dans les mêmes conditions que les parents transmettra la tare à ses descendants exactement de la même manière, si

ses conjoints sont sains. Quant aux enfants qui héritent du double gène récessif de l'état sain SS, ils ne pourront, en aucun cas, transmettre la tare, si leurs partenaires portent aussi ce double gène récessif :

$$\begin{array}{ccccccc} & & SS & & \times & & SS \\ & & & & \downarrow & & \\ \hline SS & SS & SS & SS \end{array}$$

Ils ne peuvent pas plus produire des tarés que deux souris blanches issues d'une lignée mâtinée de grises ne peuvent produire de grises.

Examinons le cas de deux sujets porteurs des doubles gènes de la tare MM; s'ils s'unissent, tous leurs enfants seront tarés :

$$\begin{array}{ccccccc} & & MM & & \times & & MM \\ & & & & \downarrow & & \\ \hline MM & MM & MM & MM \end{array}$$

Si un seul des deux parents porte double gène dominant, et l'autre double gène récessif, tous les produits tarés auront un gène à caractère dominant et un gène à caractère récessif :

$$\begin{array}{ccccccc} & & MM & & \times & & SS \\ & & & & \downarrow & & \\ \hline MS & MS & MS & MS \end{array}$$

Enfin, si les deux parents portent un gène dominant et un gène récessif MS, les trois-quarts des produits auront le caractère dominant, et un quart le caractère récessif :

$$\begin{array}{ccccccc} & & MS & & \times & & MS \\ & & & & \downarrow & & \\ \hline MM & MS & MS & SS \end{array}$$

Mais certains d'entre eux auront des gènes dits : letaux, c'est-à-dire qu'ils détermineront la mort plus

ou moins précoce de l'individu parce qu'ils se trouvent à la fois dans le chromosome maternel et dans le chromosome paternel; en particulier, ce sont ceux qui héritent du double gène dominant MM; ceux-là sont donc voués à ne jamais avoir de descendance.

Il ressort de ceci que le problème de la transmission d'une tare à caractère dominant paraît se réduire à un seul cas, le premier, c'est-à-dire à l'union d'un individu portant un gène dominant et un récessif avec un individu portant double gène récessif. Plus rarement, le conjoint pourra avoir la même formule MS et il en résultera ce que nous avons fait observer au cinquième cas.

Dans le cas de la transmission d'une tare récessive, on sait que deux individus à double gène récessif s'unissant, n'engendrent que des produits à caractère récessif :

$$\begin{array}{ccccc}
 & \text{MS} & & \times & & \text{SS} \\
 & & & \downarrow & & \\
 \hline
 \text{MS} & & \text{SS} & & \text{SS} & & \text{MS}
 \end{array}$$

Le caractère récessif de l'état sain S devient ici dominant, de sorte que les sujets porteurs de la tare apparaissent sains, mais sont néanmoins tarés et peuvent toujours engendrer des tares, de la même manière que deux souris grises issues d'une lignée mâtinée de blanches peuvent toujours donner des blanches.

Alors que les caractères dominants ne peuvent être transmis que par qui les manifeste, les caractères

récessifs sont traîtres, rien ne les signale au dehors. Toutefois, il faut remarquer que chez un petit nombre d'individus porteurs d'un gène dominant altéré, la tare ne se manifeste pas, par suite de la présence de gènes compensateurs, ou ne se manifeste qu'à un âge tardif, de sorte que l'on pourrait attribuer à une tare morbide dominante un caractère récessif, et observer une ou deux générations saines en apparence dont la tare se réactiverait à l'occasion d'une union consanguine par exemple.

Envisagé sous cet angle, le problème de l'hérédité d'une tare morbide devient très séduisant; la distribution en quelque sorte mathématique des chromosomes nous permet de prévoir, lorsque nous connaissons les gènes portés par les parents, avec une exactitude remarquable, selon quelle proportion ces gènes se transmettent à la descendance, mais les lois de MENDEL n'autorisent que des prévisions de l'ordre statistique fondées sur la loi des grands nombres que nous ne sommes pas assurés de voir jouer dans les étroites familles humaines. Cependant, dans notre cas particulier de la maladie hémolytique, des travaux récents et notamment ceux de M. DEBRÉ ont mis en évidence que la tare morbide présente un caractère mendélien dominant, c'est-à-dire que la moitié environ des enfants des sujets malades héritent de la maladie et que, d'autre part, elle se transmet selon le mode continu, les sujets sains ne transmettant jamais la tare à leur descendance.

Sur 70 individus appartenant à 7 familles, observés pendant 4 à 5 générations, 16 furent laissés volontairement de côté par M. DEBRÉ par impossibilité de contrôler personnellement les examens les concernant; et, sur les 54 restants, 23 étaient indemnes et 31 atteints de la maladie; les 23 indemnes n'ont pas transmis la tare. Le pourcentage trouvé : 57 % de malades, fut en fait très proche du pourcentage théorique : 50 %.

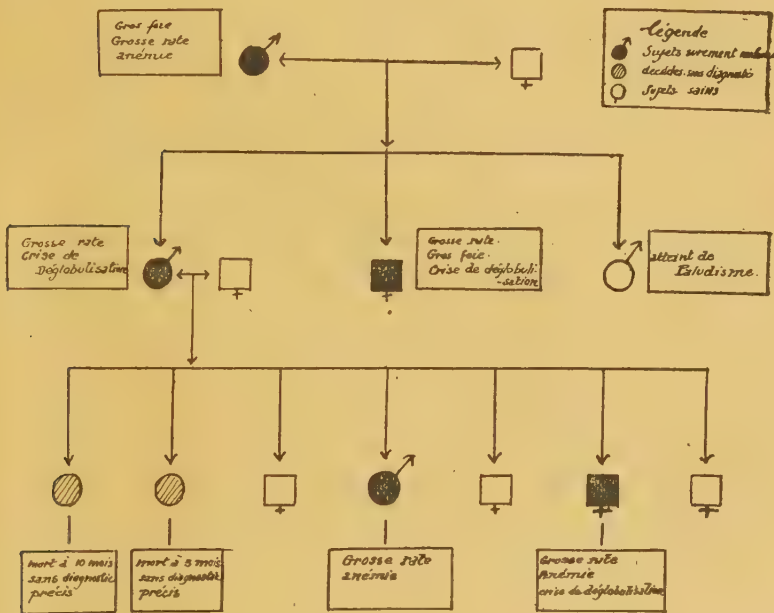
Nous-même, dans notre observation restreinte, relative à la même famille, nous relevons : sur 12 individus, 5 tarés sûrs, 2 morts en bas âge dont on ignore tout, des circonstances de leur mort et 5 non malades qui apparaissent jusqu'alors absolument indemnes.

Si l'on admet que les deux enfants morts étaient tarés, le pourcentage s'élève à 58 %; si, au contraire, on estime que ces enfants n'étaient pas porteurs de la tare, le pourcentage devient alors de 41 %. De toutes façons, nous voyons que le chiffre obtenu diffère peu, lui aussi, du chiffre théorique.

Maladie hémolytique, maladie héréditaire et familiale, se transmettant suivant les lois de MENDEL par l'intermédiaire des gènes, soit; mais, sous quelles influences, à l'origine, des gènes normaux peuvent-ils devenir pathologiques ? c'est un problème ardu, que des recherches patientes n'ont pas encore pu éclaircir.

Nous savons seulement que pour une cause inconnue l'un des gènes subit un brusque changement d'état chimique qui en modifie la propriété : c'est la mutation du gène qui devient immédiatement et tota-

lement héréditaire. Les règnes : végétal et animal, en font foi, surtout depuis que s'ouvrit l'ère de la drosophile, avec la naissance dans le laboratoire de zoologie de l'Université de Columbia, d'une mouche mâle aux yeux blancs; c'est par les procédés les plus variés que les généticiens forcent la mouche à livrer ses secrets qui sont aussi les nôtres; car, lorsqu'il s'agit



du fondamental on peut conclure de l'insecte à l'homme.

On avait pensé mettre sous la dépendance d'un agent infectieux la détermination d'une de ces mutations; mais, on sait, par exemple, que la théorie qui avait expliqué la mutation « castorex » du lapin par le *treponema cuniculi* est aujourd'hui niée.

L'hypothèse d'une hérédoinfection et particulièrement d'une hérédosyphilis semble exclue du fait du type constitutionnel, familial de la maladie, de la répartition des cas et des modalités particulières de sa transmission.

Il existe entre les affections hérédosyphilitiques et les maladies familiales des différences profondes, les premières se transmettant soit par la diffusion du tréponème dans l'œuf à travers le placenta, soit par la fécondation d'un ovule par un spermatozoïde parasité; les deuxièmes, au contraire, étant dues uniquement à l'altération d'un gène chromosomique.

En outre, jamais il n'a été constaté chez ces malades de signes de syphilis ou d'hérédosyphilis; de même, en est-il dans les cinq cas que nous avons pu observer où nous ne relevons ni une notion de contamination syphilitique, ni aucun stigmate syphilitique et où les réactions sérologiques sont toutes négatives. D'accord avec M. APERT: « Comment admettre qu'une hérédosyphilis, maladie si polymorphe, n'ait dans trois générations successives jamais produit qu'une unique forme morbide: Pictère hémolytique familial splénomégalique! Non, il s'agit d'une disposition familiale et héréditaire, désormais fixée dans la famille et susceptible de se continuer dans la suite des générations. »

Deux hypothèses pourraient être admises quant à l'origine de la maladie :

1° Ou bien la lésion primitive est dans l'hématopoïèse et l'on pourrait incriminer le comportement

de la moelle osseuse ou celui d'une sécrétion hormonale de l'hypophyse, par exemple, puisque récemment l'existence a été invoquée, d'un centre hémato-poïétique indépendant, siégeant au niveau de la région infundibulo-tubérienne.

2° Ou bien la lésion primitive est au niveau du tissu réticulo-endothélial, et le trouble est dans l'hémolyse; pourquoi ne pas penser, là encore, qu'il pourrait s'agir d'un hyperfonctionnement lié à une réticulo-endothéliose, intéressant, non seulement la rate, mais toutes les localisations de ce tissu.

Au point où en sont actuellement les travaux, il semble plutôt (FISSINGER et DEBRÉ) que l'on soit en présence d'une maladie du globule rouge, comme nous l'avons déjà dit à propos de l'étude de l'hématologie.

TRAITEMENT

Le traitement médicamenteux de la maladie hémolytique est pratiquement inexistant.

Avant de citer pour mémoire les traitements médicaux mis en œuvre, nous insisterons sur la contre-indication du traitement antisyphilitique; car, si jamais on n'a retiré un bénéfice quelconque de cette thérapeutique, souvent, des cas ont été rapportés où elle a amené des accidents sérieux, une accentuation de l'ictère et une aggravation de l'anémie.

Ne possédant aucun traitement étiologique, nous avons actuellement à notre disposition pour lutter contre cette maladie uniquement des traitements symptomatiques.

I. - Traitement médical

1° Pour favoriser la rénovation hématique, le protoxalate de fer et la méthode de WHIPPLE sont de quelque utilité, mais l'arsenic, l'opothérapie médullaire et la sérothérapie hématopoïétique n'ont, par contre, donné aucun résultat.

La transfusion sanguine demeure le traitement d'urgence de la crise de déglobulisation, mais pour

éviter les accidents d'augmentation de l'hémolyse rapportés par M. CATHALA, il faut éviter les donneurs dits universels dont le plasma agglutine les hématies des trois autres groupes et utiliser un donneur du même groupe que le transfusé, son plasma ne possédant pas d'agglutinines vis-à-vis de ses globules.

2° Pour augmenter la résistance globulaire, le chlorure de calcium n'a donné aucun résultat. L'administration de cholestérol s'est avouée incapable de rétablir le taux de la cholestérolémie; ROSNOWSKI et FLÉGER ont, en effet, montré que les réserves de cholestérol sont suffisantes et que la carence de l'organisme est ici d'utilisation.

3° Pour diminuer l'action hémolytique de la rate, deux procédés ont été mis en œuvre : PESERICO, par des injections répétées d'adrénaline, essaie d'éviter la stagnation du sang dans la pulpe splénique, siège présumé de l'hémolyse, l'adrénaline provoquant une splénocontraction durable; mais, c'est surtout la radiothérapie qui fut préconisée par PARISOT et HEULLY associée quelquefois à l'irradiation de la moelle osseuse; les résultats furent très infidèles, et l'on considère actuellement cette méthode comme inefficace et dangereuse.

II. - Traitement chirurgical — Influence de la Splénectomie

Le traitement chirurgical, avec la splénectomie, représente actuellement le seul traitement efficace que nous ayons à notre disposition. Préconisée, dès 1903, par BANTI, elle fut depuis, l'objet de nombreuses

communications. L'ictère précocement influencé disparaît généralement du quatrième au sixième jour qui suit l'intervention; le nombre des globules rouges s'accroît rapidement alors que le taux de l'hémoglobine augmente beaucoup plus lentement; les formes anormales s'atténuent, mais la fragilité globulaire persiste, et l'on continue à retrouver dans le sang des hémolysines.

L'intervention est assez délicate; en additionnant les chiffres relevés dans les récentes publications on trouve une mortalité opératoire de 6,5 % environ. Pour LEMAIRE, cette mortalité atteindrait 11 % chez l'enfant.

La sévérité des risques que comporte une telle opération amène le praticien à bien peser de quel côté se trouve le minimum de risques avant de poser l'indication opératoire.

Pour MM. DEBRÉ et FIESSINGER, il faut opérer :

Les malades qui ont présenté plusieurs crises de déglobulisation aiguë, ou chez qui l'anémie revêt un caractère chronique à allure progressive;

Les malades menaçant de faire des accidents de défaillance cardiaque;

Les malades présentant des accidents douloureux paroxystiques, avec lithiasse biliaire compliquée d'infection secondaire.

Mais il faut s'entourer d'une certaine garantie, ne pas décider l'intervention à la légère et la repousser en raison :

De la bénignité de la maladie; les sujets qui mènent une vie normale « plus ictériques que malades »;

du jeune âge, enfant au-dessous de 10 ans;

ou de l'âge avancé, adultes de plus de 40 ans, surtout, s'il existe des altérations viscérales, des affections cardiaques artérielles ou rénales concomitantes.

Nous concluerons, avec M. DEBRÉ : « L'action de la splénectomie, qu'il est parfois nécessaire de compléter chez l'adulte par une intervention sur les voies biliaires, est en tous cas, manifeste, sur l'éclosion des accès paroxystiques. Vis-à-vis des crises aiguës de déglobulisation, chez l'enfant et chez l'adulte, vis-à-vis des crises lithiasiques, la splénectomie représente la meilleure prophylaxie. »

ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET PATHOGENIE

Les documents anatomiques, quoique rares, mettent en évidence, dans les viscères, la conséquence de l'hyperhémolyse, c'est-à-dire le processus de surcharge pigmentaire ferrugineuse qui n'est traduit cliniquement que par l'extériorisation cutanée. L'intégrité hépatique d'une part et l'hyperfonctionnement de la rate et de la moelle osseuse d'autre part, se manifestent de la façon suivante :

1° Le foie ne porte aucune lésion cirrhotique, cellulaire ou angiocanaliculaire; cependant les cellules hépatiques possèdent un noyau volumineux, un protoplasme chargé de granulations ferrugineuses. Les cellules de KUPFFER sont plus nombreuses et plus volumineuses qu'à l'état normal et contiennent des débris d'hématies.

2° La rate volumineuse, ferme, élastique, est hyperhémiee et parfois environnée de péricapnésie ; l'aspect microscopique est celui d'une congestion pulpaire active qui signe l'hyperfonctionnement de la rate.

3° La moelle osseuse est hyperplasiée, et rappelle beaucoup la moelle fœtale. P. ESCUDERO et M. VARELA

ont constaté que l'hyperplasie intéresse également les séries rouge et blanche.

A l'heure actuelle, on admet que le phénomène premier au point de vue physio-pathologique, de la maladie hémolytique est la fragilité globulaire; quant au siège du phénomène d'érythrophagie, l'accord n'est pas établi. A la théorie splénique de MINKOWSKI et CHAUFFARD, VON KRANNHALS, GILBERT et CHABROL, appuyée par la constatation de la constance de la splénomégalie, de l'érythrophagie splénique, et des résultats assez satisfaisants de la splénectomie, d'autres auteurs dont WIDAL, ABRAMI, BRULE, opposent une théorie tissulaire et sanguine. Pour M. DEBRÉ et ses collaborateurs, si l'augmentation de la rate est constante, ainsi que l'érythrophagie splénique, il n'en résulte pas pour autant que ce phénomène soit primitif; les bons effets de la splénectomie ne sont pas démonstratifs, car, si cette intervention diminue l'hémolyse, le fond morbide persiste et la maladie n'est pas guérie. La persistance du subictère et de l'anémie est la règle et l'on note surtout celle des stigmates sanguins de l'affection. De telles constatations paraissent établir que la splénomégalie, l'érythrolyse et l'érythrophagie ne sont que des phénomènes secondaires à la présence chez le malade de globules rouges anormaux, auxquels les modifications de forme et de dimensions confèreraient leur labilité particulière. MM. PASTEUR, VALLERY-RADOT et LHÉRIETIER ayant démontré que chez les différents mammi-

fières la résistance des globules rouges est en rapport avec leur diamètre.

Une opinion faisant de la maladie hémolytique une véritable malformation congénitale de la moelle aboutissant à l'élaboration d'un type de globules rouges anormalement fragiles, serait appuyée par la fréquence relative des dystrophies osseuses; mais aussi, on pourrait admettre que la tare agirait sur la moelle osseuse, par l'intermédiaire d'une sécrétion hormonale hypophysaire, l'existence au niveau de la région infundibulo-tubérienne d'un centre indépendant hématopoïétique semblerait pouvoir être soutenue par la constatation d'une polyglobulie dans certains syndromes hypophysaires.

ANSCHOFF et MC NEE pensent avec MM. WIDAL, ABRAMI, BRULE que tous les tissus sont doués d'un pouvoir hémolytique, témoins la couleur jaune du liquide céphalo-rachidien quelque temps après une hémorragie méningée et l'évolution de la couleur de l'épiderme recouvrant un hématome qui se résorbe. Il n'y a, de là, qu'un pas à faire pour rendre responsable de l'hématolyse, le tissu réticulo-endothélial, en général. Si la splénectomie amène une amélioration de la maladie, c'est qu'elle renferme la plus grosse partie de ce tissu; mais s'il subsiste des troubles, c'est qu'il reste encore dans l'organisme, d'autre tissu réticulo-endothélial, en particulier dans le foie où il est représenté par les cellules de KUPFFER; et pourquoi ne serions-nous pas en présence d'une réticulo-endothéliose se comportant vis-à-vis du sang comme

par exemple l'adénome thyroïdien vis-à-vis du métabolisme basal, les réactions de la moelle osseuse n'étant dues qu'à un processus de défense contre une déglobulisation excessive.

Quoiqu'il en soit, l'Ecole française, avec MM. FIES-SINGER et DEBRÉ, admet actuellement que la maladie est dans le globule rouge; c'est ce que traduisent la microsphérocytose et la fragilité globulaire qu'elle entraîne.

CONCLUSIONS

I. - Il nous a paru intéressant de rapporter quatre nouveaux cas de maladie hémolytique familiale observée dans une même famille.

II. - Cette maladie familiale a été d'abord observée chez une enfant de quatre ans à l'occasion d'une crise aiguë et grave de déglobulisation. L'enquête familiale nous a mis en présence d'un père atteint de la même maladie traduite depuis plusieurs années également par des crises sévères de déglobulisation. Nous avons pu enfin déceler chez un frère et une tante de notre petite malade la même affection demeurée jusqu'à présent latente et exempte de complications.

III. - Chez le père et chez la fille, les symptomatologies sont calquées l'une sur l'autre : la résistance globulaire notablement diminuée chez le père ne l'est que faiblement chez l'enfant.

IV. - Nous avons ensuite, à propos des différents cas examiné les idées actuelles concernant la symptomatologie et le traitement et surtout la pathogénie et le caractère héréditaire de cette affection. La maladie

hémolytique familiale constitue un cas particulier de modifications transmissibles familiales de « mutations » liée à l'altération d'un gène chromosomique. Dans le cas de la maladie hémolytique, cette mutation aboutit, selon l'expression de M. le Professeur DEBRÉ, à « l'élaboration d'hématies d'un type particulier qui se transmet désormais héréditairement ». C'est une maladie héréditaire du globule rouge traduite par la sphérocytose avec fragilité globulaire. La splénomégalie ne constitue qu'une symptomatologie objective de l'affection, de même que l'ictère qui est inconstant.

VU : *Le Président,*
DEBRÉ.

VU : *Le Doyen,*
M. BAUDOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUDRY (C.). — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique familial. (*Thèse de Paris*, 1926, in-8°, n° 405.)
- BELL. — Ictère hémolytique et technique de la splénectomie. (*Surg. Gyn. and. Obstet. Chicago*, t. L, n° 3, mars 1930, p. 607.)
- BRULE. — Les ictères hémolytiques acquis. (*Thèse de Paris*, 1909-1910.)
- CHALIER (J.). — Les ictères hémolytiques (une observation). (*Thèse de Lyon*, 1909-10.)
- CHAUFFARD. — Les ictères hémolytiques. (*Semaine Médicale*, 28, 49-52, 1908.)
- CHAUFFARD et TROISIER. — Deux cas d'ictère hémolytique. (*Soc. Méd.*, 30 octobre 1908, p. 411.)
- CURSCHMANN (H.). — Erfolgräich operierter familiärer hämolytischer Ikterus. (*Münchener Me. Woch.*, 1925, LXXII, p. 969.)
- D'ASLONNES. — Les ictères hémolytiques et la médication martiale. (*Ann. des Laboratoires Clin.*, octobre 1918.)
- DEBRÉ (R.), LAMY (M.) et BAUDRY. — Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926, 3^e série, I, pp. 1023-1033.)
- DEGAND (Jean). — L'ictère hémolytique congénital et son traitement par la splénectomie. (Lille, Impr. Douriez-Bataille, 140, rue Nationale, 1930.)

- DOLL. — Ictère hémolytique familial (anémie hémolytique familiale). (*Mittel. a. d. Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*, t. XL, n° 1927.)
- ESCUADERO (P.). — Ictericia hemolitica congenita. Lecciones de clinica Médica (vol. 3°, 1925, p. 394.)
- ESCUADERO et VARELA. — La biopsie de la moelle osseuse dans l'ictère hémolytique. (*Revista Medicina Latino-Americana*, t. XII, n° 136, janvier 1927.)
- GANSSLEN. — Der hämolytische Ikterus und die hämolytische Konstitution. (*Klin. Woch.* n° 20 n, 14 mai 1927, p. 929.)
- KURZMANN (R.). — Familiärer haemolytischer Ikterus. (*Wiener Mediz. Woch.*, 1925, LXXV, p. 717.)
- LEENHARDT, M^{no} SENTIS, etc. — Ictère hémolytique congénital. (*Bull. Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 1924-1925, VI, pp. 164-67.)
- MEULENGRACHT. — Der chron. Hereditäre Ikterus. (*Leipzig, Klinkhard*, 1922.)
- NEUBURGER. — Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique. (*Med. Klin.*, t. XXII, n° 38, 17 septembre 1926.)
- NOBÉCOURT, MATHIEU (R.) et RICCI. — Un cas d'ictère hémolytique congénital chez un garçon de 11 ans 1/2. (*Bull. Soc. de Pédiatrie de Paris*, 1924, XXII, 247-252.)
- SEMEREAU SIEMIANOWSKI. — Pathogénie des ictères hémolytiques. (*Polska Gaz. Lekar.*, 1922, n° 34.)
- TROISIER. — Ictère hémolytique avec stase veineuse. (*Soc. de Biol.* 27 mai 1911.)
- WAQUEZ et AUBERTIN. — Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique. (*Arch. des Maladies du Cœur*, novembre 1908.)
- WISCHER (M.). — Fall von familiären haemolytischem Ikterus. (*Schweizer. Medizin Woch.* (Basel), 1925, LV, p. 61.)
- WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Les ictères hémolytiques acquis. (Congrès de Médecine, Lyon, 1911.)

- X... — Pathogénie, traitement médical et aptitude militaire des ictères hémolytiques congénitaux. (*Soc. de Méd. Milit. Franç.*, 19 avril 1928, p. 60.)
- CAROSSINI. — Ictère hémolytique chronique acholurique splénomégalique. Splénectomie. Guérison, p. 940. (*La Riforma Medica*, An. 54, n° 24, 18 juin 1938.)
- CURTIS (G.-M.), DEAN (C.-A.), WISEMAN (B.-K.). — Splénectomy for hemoclastic crises. (*Ann. Surg.*, 104 : 892-904, nov. 1936.)
- DOBOS et ERDELY. — Un cas d'ictère hémolytique guéri par la splénectomie. (*Zentralblatt für Chirurgie*, tome 63, n° 44, 31 octobre 1936, pp. 2619-2623, Analyse in : *Journal de Chirurgie*, t. 50; n° 1, juillet 1937, p. 128.)
- GRÉGOIRE. — La splénectomie dans l'ictère hémolytique. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 12 septembre 1936.)
- GRÉGOIRE (Raymond). — Le traitement chirurgical de l'ictère hémolytique et ses résultats. (*Presse Médicale*, n° 97, 1936.)
- LATREILLE DE LAVARDE. — Ablation de la rate au cours de l'ictère hémolytique acquis. (*Thèse de Toulouse*, 1936-37.)
- POPPE (E.). — Un cas d'ictère hémolytique avec ulcères de jambe traité par splénectomie. (*Norsk Magazin for Lægevidenskaben*, n° 6, juin 1934.)
- SANTY (P.). — L'ictère hémolytique. (*Splénectomie*, *J. de Chir.*, 40, octobre 1932.)
- TROISIER (J.) et CATTAN (R.). — Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose, splénectomie. Guérison datant de six ans. (*Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 31 du 28 nov. 1938, pp. 1641.)
- BERNSTEIN (Léon). — L'ictère hémolytique familial chez l'enfant et son traitement par la splénectomie. (*Thèse de Paris*, 1935.)
- COWEN (S.-O.). — Treatment of familial acholuric jaundice. (*M. J. Australia* I : 215-268, 22 février 1936.)

- DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SEE (G.), M^{me} SCHRAMECK (S.). — La maladie hémolytique familiale, étude de 25 cas personnels. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 52 : 797-810, 25 mai 1936.)
- La maladie hémolytique familiale. (*Ann. Méd. Chir.*, 2 : I, 8 janvier 1937.)
- FISSINGER (N.), ROUX (M.). — La goutte et l'uricémie des ictères hémolytiques familiaux. (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 24 juin 1941, n° 23, p. 659.)
- LAEDERICH (L.), THIÉRY (J.-E.), MOTTE (A.). — Les ulcères de jambe dans la maladie hémolytique familiale. (*Revue de Médecine*, n°s 1-2, pp. I-II, janvier-février 1942.)
- LEMAIRE (G.), DUMOLARD et PORTIER (A.). — Deux cas familiaux de maladie de Friedreich avec maladie hémolytique chez des indigènes algériens. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 53 : 1084-1087, 19 juillet 1937.)
- LIMPER (M.). — Hémolytic icterus, familial type. (*Kentucky M. J.* 33, 143-145, March 1935.)
- TECON (R.-M.). — Les hyperbilirubinémies héréditaires : la cholestémie familiale et l'ictère hémolytique. (*Arch. des Mal. de l'appar. digestif*, 28 : 567-589, juin 1938.)
- VAN ROÏ (Maurice) et VERSCHRAEGEN (Th.). — Etude d'une famille atteinte d'ictère hémolytique congénital. (*Bruxelles Médical*, n° 46, 12 septembre 1937, p. 1617.)
- VON BOROS (J.), LASZLO (G.). — Über die Pathogenese der familiären hämolytischen Anämie. (*Ztschr. f. Klin. Med.* 138 : 155-176, 1940.)
- GORDON (H.). — Anemia as problem for dermatologist. (*Kentucky M. J.* 58 : Aug. 1940.)
- GRÉGOIRE. — L'indication opératoire dans l'ictère hémolytique. (*Paris Médical*, n° 22, 28 mai 1938.)

- HEILMEYER. — Nouvelles données sur la pathogénie de l'ictère hémolytique. (*Klinische Wochenschrift*, n° 19, 13 mai 1909.)
- LAMY (M.). — La maladie hémolytique. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 mai 1939, n° 10.)
- LEPEL. — Problème de la pathogénie de l'ictère hémolytique. (*Deutsch. Arch. für Klin. Mediz.*, t. 183, n°s 5-6, 55, mars 1939.)
- MAURIAC (P.) et JEANNENEY (G.). — Ictère hémolytique évoluant vers une splénopathie hémorragique. (*Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 15 mars 1942, n° 5.)
- VARELA, FUENTES et CANZANI. — La bilirubinémie dans les ictères hémolytiques : l'ictère additionné et la diazo-réaction jaune. (*Sté Franç. d'Hématologie : le Sang*, n° 8, 1939.)
- LACOBOVICI. — Splénectomie pour ictère hémolytique. (*Rev. de Chirur. Bucaresti*, 42 : nov., déc. 1939.)
- CHABROL (Etienne), KLOTZ (Boris), SALLET (Jean). — Les frontières de l'ictère hémolytique avec grosse rate. (*Bull. et Mém. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris*, 4 nov. 1935.)
- CHALIER (Doct. Joseph). — Ictères hémolytiques. (*Strasbourg Médical*, n° 29, 15 octobre 1937, pp. 530-533.)
- GENNES (L. DE), SALLES (P.) et WILLOT. — Sur un cas d'ictère hémolytique acquis. (*Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 12 mars 1937, n° 10, 22 mars 1937.)
- FIESSINGER (Noël). — Les ictères hémolytiques. (*La Science Médicale Pratique*, n° 3, 1^{er} février 1935.)
- FERRANNINI. — Ictère hémolytique. (*Minerva Medical*, 24-2-1935.)
- GRÉGOIRE (R.). — Ictère hémolytique. (*Le Concours Médical*, 10 mai 1936.)
- GROAG. — Essai de traitement d'un cas d'ictère hémolytique par les irradiations de la rate au moyen des ondes courtes. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, t. L, n° 15, 16 avril 1937, p. 502-505 in *La Presse Médicale*, n° 80, 6, octobre 1937.)

- HOLLER. — Sur l'ictère hémolytique. (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 5 mars 1937, p. 300.)
- LE GAC (Pierre). — Lithiase biliaire dans l'ictère hémolytique. (*Bull. et Mém. de la Sté de Médecine de Paris*, n° 7, séance du 25 avril 1937.)
- LEPEL. — Etude de la pathogénie de l'ictère hémolytique. (*Deutsche Arch. für Klinische Medizin*, 15 mai 1937, p. 245.)
- SANTY (P.), ANSELME (J.). — Etude d'un cas d'ictère hémolytique, recherches sur les pigments d'origine splénique. (*Soc. Méd. des Hôp. Lyon*, 13 mars 1934; *Rev. Méd. Chirurg. des maladies du foie*, n° I, janv.-févr. 1935.)
- TOTTERMAN. — La moelle osseuse dans l'ictère hémolytique nature des mégalo blastes. (*Acta Méd. Scandinav.*, n°s 5-6, 19 déc. 36.)
- SHAAK (V.-A.). — Results of splenectomy in certain disease of blood (hemolytic jaundice essential thrombopenia, thrombophlebitic splenomegaly. (*Vest-Nik Chir.*, 58, déc. 1939.)
- SHARPE (J.-C.). — Study of 22 cases of hemolytic jaundice and effect of splenectomy. (*Nebraska M. J.* 24, 10-15 janv. 1939.)
- FISSINGER. — Syndromes et maladies 1942.
- BELL. — Ictère hémolytique et technique de la splénectomie. (*Surg. Gyn. and Obst. Chicago*, t. L, n° 3, mars 1930, p. 607.)
- CHABROL et BÉNARD. — Les données récentes sur la splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique et les syndromes de Banti. (*Paris Méd.*, août 1918, t. XXIX, p. 165, Baillière, éditeur.)
- CHAUFFARD (A.). — Evolution hématologique d'un ictère hémolytique congénital guéri par la splénectomie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1925, 3^e série, XLIX, pp. 938-940.)
- COPELLO et GALTIERI. — Ictère hémolytique, splénectomie, résultat éloigné. (*Boletines y Tabajos Soc. Cirugia*, Buenos-Aires, t. XVI, n° 4, mai 1932.)

GENNES (L. DE) et LAUDAT. — Résultats éloignés d'une splénectomie pour ictère hémolytique. Evolution de la lipidémie. (*Soc. Med. des Hôp. de Paris*, n° 28, 14 novembre 1932.)

FIESSINGER (N.) et BRÖDIN (P.). — Les indications et les résultats de la splénectomie dans les ictères hémolytiques, la maladie de Banti et le purpura hémorragique chronique. (*Congrès Français de Médecine* (XIX^e session, Paris, 1927), Rapports, t. III, pp. 1-87, Paris, Masson, 1927, in-8°.)

GRÉGOIRE (R.) et EMILE-WEIL (P.). — La valeur de l'ictère dans les indications de la splénectomie. (*Soc. Franç. d'Hématologie*, séance du 2 mars 1932.)

HARTMANN. — La splénectomie dans les ictères hémolytiques splénomégaliqnes. (*Acad. de Méd.*, 1920, p. 599.)

RUNELL. — Splénectomy for haemolytic jaundice. (*Annals of Surgery*, 1916, p. 627.)

BERNARD (A.), DUMORTIER (A.). — Rapports des ictères hémolytiques avec les crises douloureuses hépato-biliaires. (*Journ. des Sc. Médic. de Lille*, 10 août 1941, n° 10, p. 169.)

DEBRÉ (R.), LAMY (M.), SÉE (Georges), M^{me} Sr. SCHRAMECK. — La maladie hémolytique. (*Annales de Médecine*, n° 3, t. 40, octobre 1936.)

WEERDT (W. DE). — L'aspect de la moelle osseuse dans l'ictère hémolytique. (*Soc. Franç. Hématolog.*, séance du 10 juin 1938, in *Le Sang*, n° 7, 1938, p. 739.)

FALK (R.). — Erfolge der Milzexstirpation bei hämolytischem Ikterus und essentieller Thrombopénie. (*Folia haemat.* 63 : 185-200, 1939.)

FIESSINGER (Noël). — Les ictères hémolytiques. (*Journ. des Praticiens*, n° 33, 13 août 1938, p. 529.)

- FIESSINGER (N.), GAULTIER (M.), ALBAHARY (C.). — Ictère hémolytique acquis au cours d'un éléphantiasis cyanique. (*Bull. et Mém. de la Sté Médicale des Hôp. de Paris*, séance du 2 avril 1942, nos 12 à 16, pp. 163-164, 30 juin 1942.)
- FOWLER (W.-M.). — Acquired hemolytic icterus. (*Ann. Int. Med.*, 14 : 1838-1848, April 1941.)
- FUJIMOTO (M.). — Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'ictère hémolytique. (*Nagasaki. Igakkai Zasshi*, t. 16, n° 3, 25 mars 1938; in : *La Presse Médicale*, n° 72, 7 sept. 1938, p. 141.)
- GIFFERI (H.-Z.), WATKINS (C.-H.). — Ovalocytosis with features of hemolytic icterus. (*Tr. A. Am. Physicians*, 54, 355-358, 1939.)
- SILBERGER. — Sur le résultat éloigné de la splénectomie dans l'ictère hémolytique. (*Archiv. für Klin. Chir.*, t. CLXXI, n° 3, 17 août 1932.)
- TROISIER (J.) et CATTAN (R.). — Ictère hémolytique avec leucoérythroblastose. Splénectomie. Guérison. (*Soc. Franç. d'Hémat.*, séance du 2 mars 1932.)
- WIDAL, GENNES (L. DE) et LAUDAT. — Etude clinique et physiopathologique d'un cas d'ictère hémolytique traité par la splénectomie. (*Presse Méd.*, n° 32, 20 avril 1929, p. 513.)
- WILCOX. — Splenectomy for hemolytic jaundice. (*Minnesota Med.*, 1925, p. 682.)

Cette bibliographie a été rapidement constituée grâce aux fichiers du *Monde Médical*.

